

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—14590

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 471/04
// A 61 K 31/47

識別記号
1 1 2
A E M

庁内整理番号
6736—4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)1月25日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 2-ベンジル-5-アルキルテトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体及びその製造法

⑯ 発明者 堀内次郎

入間市上藤沢554の13

⑰ 出願人 開東医師製薬株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目1番
1号

⑱ 特願 昭55-89180

⑲ 出願 昭55(1980)7月2日

⑳ 発明者 大和正利

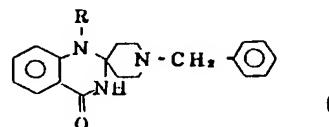
㉑ 代理人 弁理士 有賀三幸 外1名

明細書

2. 次の一式式(II)

1. 発明の名称

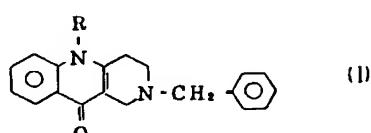
2-ベンジル-5-アルキルテトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体及びその製造法



(式中、Rは低級アルキル基を示す)

2. 特許請求の範囲

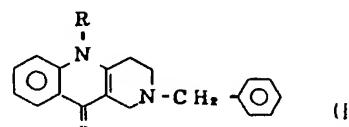
1. 次の一式式(I)



(式中、Rは低級アルキル基を示す)

で表わされる2-ベンジル-5-アルキルテトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体。

で表わされる1-ベンジル-1-アルキルスピロ[ビペリジン-4,2'(1'H)-キナリン]-4'(3'H)-オンにアシリ化剤を反応せしめることを特徴とする一般式(I)



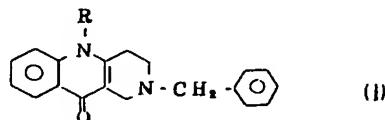
(式中、Rは前記と同じ意味を示す)

で表わされる2-ベンジル-5-アルキル-

テトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式(I)



(式中、Rは低級アルキル基を示す)

で表わされる新規な2-ベンジル-5-アルキル-テトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体ならびにその製造法に関する。

従来、1-ベンジルスビロ[イソクロマン-3,4'-ピベリジン]-4-オン、1-ベ

ンジルスビロ[1,3-ベンゾオキサジン-2,4'-ピベリジン]-4(3H)-オンおよび1-ベンジルスビロ[1,3-ベンゾテアジン-2,4'-ピベリジン]-4(3H)-オンがヒスタミン遊離を抑制することが知られているが、1-ベンジルスビロ[ピベリジン-4,2'(1H)-キナゾリン]-4(3'H)-オンにはその作用が認められない。

本発明者らはこの活性の欠乏はその分子内の塩基性イミノ基の存在に原因すると考え、このイミノ基のプロトンをアシル基で置換することを試みた。しかし、1-ベンジルスビロ[ピベリジン-4,2'(1H)-キナゾリン]-4(3'H)-オンにアシル化剤を反応せしめたところ目的とするアシル置換体は得られ

- 3 -

ず、意外にも新規化合物である1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-置換キナゾリン-4-オン誘導体が得られることを見出した〔同時特許出願(1)〕。

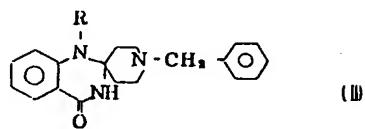
さらに本発明者らは、1-ベンジルスビロ[ピベリジン-4,2'(1H)-キナゾリン]-4(3'H)-オンのN-アルキル置換体についても同様にアシル化反応を試みた。その結果、3位N-アルキル置換体については反応は全く進行しないが、後述の(I)式で表わされる1位N-アルキル置換体である1-ベンジル-1-アルキルスビロ[ピベリジン-4,2'(1H)-キナゾリン]-4-オンにアシル化剤を反応せしめたところ、全く予想だにしなかつた前記一般式(I)で表わされる新規化

- 4 -

合物が得られることを見出した。そしてこの化合物(I)は鎮痛、消炎及び抗ヒスタミン作用を有する医薬品として有用なものである。

従つて、本発明は、式(I)で表わされる新規な2-ベンジル-5-アルキル-テトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体を提供するものである。更にまた、2-ベンジル-5-アルキル-テトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体(I)を得るための新規な方法を提供するものである。

本発明化合物(I)は、次の一般式(II)



- 5 -

-646-

- 6 -

(式中、Rは低級アルキル基を示す)

で炭化される1-ベンジル-1'-アルキルスピロ[ビペリジン-4',2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オンにアシル化剤を反応せしめることにより製造される。

原料の1-ベンジル-1'-アルキルスピロ[ビペリジン-4',2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オン(II)は、例えば2-アルキルアミノベンズアミドに1-ベンジル-4-ビペリドンを減圧下110~120°Cの温度で5時間加熱反応させることにより容易に得ることができる。

アシル化剤としては、例えば酸無水物が挙げられるが、特に無水酢酸、無水安息香酸等が好ましい。

- 7 -

2-メチルアミノベンズアミド6.0g及び1-ベンジル-4-ビペリドン8.0gを混合し、減圧下120°Cにて5時間加熱した。得られた粘性の生成物をメタノールから再結晶すれば、触点158~159°Cを示す1-ベンジル-1'-メチルスピロ[ビペリジン-4',2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オン5.0g(39%)を得た。

元素分析値(C₂₀H₂₂N₂Oとして)

計算値(%): C 74.74, H 7.21, N 13.0

実測値(%): C 74.78, H 7.32, N 13.11

IR ν_{max} cm^{-1} : 1662

PMR. (CDCl₃) δ: 1.75~2.85(8H,m, CH₂ × 4), 2.92(3H,s,NCH₂), 3.55(2H,s,NCH₂Ph), 6.50~7.62

本発明方法を実施するには、化合物(II)およびアシル化剤を脱酸剤、例えばビリジン等の有機アミンの存在下100~150°Cの温度で数時間反応させる。反応生成物は酢酸エチル等で抽出することにより単離できる。

本発明方法の反応機構は、多くの研究の結果、まず化合物(II)のキナゾリン核の3位の窒素原子にアシル置換反応が起り、これが転位反応して本発明化合物(I)を形成するものと考えられる。

次に参考例及び実施例を挙げて説明する。

参考例

1-ベンジル-1'-メチルスピロ[ビペリジン-4',2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オン:

- 8 -

(3H,m,アロマティックH)、7.32(5H,s,アロマティックH)、7.95(1H,dd,J=2,8Hz,アロマティックH)

MS m/e : 321(M⁺)

実施例

2-ベンジル-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ(5H,10H)-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン:
参考例で得た1-ベンジル-1'-メチルスピロ[ビペリジン-4',2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オン3.0g、無水酢酸3.0mL及び乾燥ビリジン3mLを混合し、120°Cにて5時間加熱した。無水酢酸を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、溶

媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(溶出浴媒:ジクロロメタン)により精製し、さらにジメチルケトンとテトラヒドロフランの混合液から再結晶すれば、融点184～186℃を示す2-ベンジル-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ(5H,10H)-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン1.6% (5.6%)を得た。

元素分析値(C₂₀H₂₀N₂Oとして)

計算値(%) : C 78.92, H 6.62, N 9.20

実測値(%) : C 78.87, H 6.73, N 9.19

IR ν_{max} cm^{-1} : 1545, 1575, 1600, 1618

PMR(CDCl₃) δ : 2.60 - 2.86 (2H, m, CH₂),

2.76 (2H, s, CH₂N)、3.25 - 3.98 (2H,

特開昭57-14590(4)
m, CH₂N)、3.60 (3H, s, NCH₃)、
3.73 (2H, s, NCH₂Ph)、7.15 - 7.82
(3H, m, アロマティックH)、7.35 (5H,
s, アロマティックH)、8.46 (1H, dd,
 $J = 2, 8 \text{ Hz}$, アロマティックH)
MS m/e : 304 (M⁺)

以上

出願人 関東医師製薬株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄



- 11 -

- 12 -

手 続 補 正 書 (自発)

昭和56年7月28日

特許庁長官 島田春樹殿

1. 事件の表示

昭和55年特許第89180号

2. 発明の名称

2-ベンジル-5-アルキル-テトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-10-オン誘導体及びその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

名称 関東医師製薬株式会社

代表者 近藤裕則

4. 代理人

住所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)

共同ビル 電話(669)0904

氏名 (68-2-6) 弁理士 有賀三幸

住所 同上

氏名 (75-5-22) 弁理士 高野登志雄

5. 補正命令の日付

自発

6. 補正の対象

明細書の「発明の名称」、「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書の「特許請求の範囲」の欄を別紙の如く訂正する。

(2) 明細書の「発明の名称」の欄

「2-ベンジル-5-アルキル-テトラヒドロ-ベンゾ(b)-1,6-ナフチリジン-

10-オン誘導体及びその製造法」とあるを、

「2-ベンジル-5-アルキル-ヘキサヒ

ドロ-ベンゾ[b]-1,6-ナフチリジン-

10-オン誘導体及びその製造法」と訂正す

る。

(3) 明細書中第3頁下から第6～4行、及び第6頁、第8～10行、

「2 - ベンジル - 5 - アルキル - テトラヒドロ - ベンゾ(b) - 1 , 6 - ナフチリジン - 10 - オン誘導体」とあるを、

「2 - ベンジル - 5 - アルキル - ヘキサヒドロ - ベンゾ [b] - 1 , 6 - ナフチリジン - 10 - オン誘導体」と訂正する。

(4) 同第3頁下から第2行～第4頁第5行、

「1' - ベンジルスピロ ----- - 4 (3H) - オン」とあるを、

「1' - ベンジルスピロ [イソクロマン - 3 , 4' - ピペリジン] - 1 - オン、1' - ベンジルスピロ [4H - 1 , 3 - ベンゾオキサジン -

- 3 -

- オン」とあるを、

「1 - ベンジル - 1' - アルキルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' - (1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロキナゾリン)] - 4' - オン」と訂正する。

(7) 同第6頁、第5～7行、

「2 - ベンジル - 5 - アルキル - テトラヒドロ - ベンゾ(b) - 1 , 6 - ナフチリジン - 10 - オン誘導体」とあるを、「2 - ベンジル - 5 - アルキル - ヘキサヒドロ - ベンゾ [b] - 1 , 6 - ナフチリジン - 10 - オン誘導体」と訂正する。

(8) 同第7頁、第2～4行及び同第6～8行、

「1 - ベンジル - 1' - アルキルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' (1H) - キナゾリン] - 4'

2 (3H) , 4' - ピペリジン] - 4 (3H)

- オンおよび 1' - ベンジルスピロ [4H - 1 , 3 - ベンゾチアシン - 2 (3H) , 4' - ピペリジン] - 4 - オン」と訂正する。

(9) 同第4頁第6～8行、同第12～14行及び第5頁第5～7行、

「1 - ベンジルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' (1H) - キナゾリン] - 4' (3H) - オン」とあるを、

「1 - ベンジルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' - (1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロキナゾリン)] - 4' - オン」と訂正する。

(10) 同第5頁第11～13行、

「1 - ベンジル - 1' - アルキルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' (1H) - キナゾリン] - 4'

- 4 -

(3H) - オン」とあるを、

「1 - ベンジル - 1' - アルキルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' - (1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロキナゾリン)] - 4' - オン」と訂正する。

(11) 同第8頁第13～15行、第9頁第5～8

行及び第10頁第9～11行、

「1 - ベンジル - 1' - メチルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' (1H) - キナゾリン] - 4' (3H) - オン」とあるを、

「1 - ベンジル - 1' - メチルスピロ [ピペリジン - 4 , 2' - (1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロキナゾリン)] - 4' - オン」と訂正する。

(12) 同第10頁第6～8行及び第11頁第5～8行、

「2 - ベンジル - 5 - メチル - 1 , 2 , 3 ,

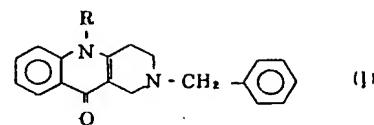
- 5 -

4 - テトラヒドロ (5H, 10H) - ベンゾ

(b) - 1 , 6 - ナフチリジン - 10 - オン」と
あるを、「2 - ベンジル - 5 - メチル - 1 , 2 , 3 ,
4 , 5 , 10 - ヘキサヒドロ - ベンゾ [b] -1 , 6 - ナフチリジン - 10 - オン」と訂正
する。

特許請求の範囲

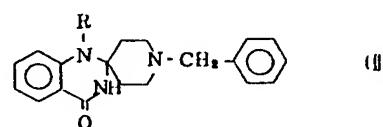
1. 次の一一般式(I)



(式中、Rは低級アルキル基を示す)

で表わされる2 - ベンジル - 5 - アルキル -
ヘキサヒドロ - ベンゾ [b] - 1 , 6 - ナフチ
リジン - 10 - オン誘導体。

2. 次の一一般式(II)



(式中、Rは低級アルキル基を示す)

で表わされる1 - ベンジル - 1' - アルキルス

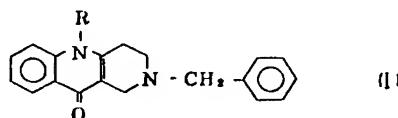
- 7 -

- 1 -

ビロ [ビペリジン - 4 , 2'- (1', 2', 3',
4' - テトラヒドロキナゾリン] - 4' - オンに

アシル化剤を反応せしめることを特徴とする

一般式(I)



(式中、Rは前記と同じ意味を示す)

で表わされる2 - ベンジル - 5 - アルキル -
ヘキサヒドロ - ベンゾ [b] - 1 , 6 - ナフチ
リジン - 10 - オン誘導体の製造法。